



(12) **Øversettelse av
europeisk patentskrift**

(11) **NO/EP 2712918 B1**

NORGE

(19) NO
(51) Int Cl.
C12M 3/00 (2006.01)

Patentstyret

(21)	Øversettelse publisert	2015.04.20
(80)	Dato for Den Europeiske Patentmyndighets publisering av det meddelte patentet	2014.11.12
(86)	Europeisk søknadsnr	12186550.5
(86)	Europeisk innleveringsdag	2012.09.28
(87)	Den europeiske søknadens Publiseringsdato	2014.04.02
(84)	Utpekete stater	AL AT BE BG CH CY CZ DE DK EE ES FI FR GB GR HR HU IE IS IT LI LT LU LV MC MK MT NL NO PL PT RO RS SE SI SK SM TR
(73)	Innehaver	TissUse GmbH, Markgrafenstrasse 18, 15528 Spreenhagen, DE-Tyskland
(72)	Oppfinner	Marx, Uwe, Markgrafenstr. 18, 15528 Spreenhagen, DE-Tyskland
(74)	Fullmektig	Tandbergs Patentkontor AS, Postboks 1570 Vika, 0118 OSLO, Norge

(54) Benevnelse **Flerorganbrikke med forbedret levetid og homeostase**

(56) Anførte publikasjoner
WO-A1-2008/024855
WO-A1-2012/016711
WO-A2-2009/146911
US-A1- 2009 191 631
US-A1- 2012 214 189
FRANK SONNTAG ET AL: "Miniatursierte humane organtypische Zell- und Gewebekulturen", BIOSPEKTRUM, vol. 17, no. 4, 1 June 2011 (2011-06-01), pages 418-421, XP55031986, ISSN: 0947-0867, DOI: 10.1007/s12268-011-0067-6
SONNTAG FRANK ET AL: "Universelle Geräteplattform für das automatisierte Handlungzellbasierter Assays", INTERNET CITATION, 6 December 2011 (2011-12-06), pages 1-4, XP002679387, Retrieved from the Internet: URL:http://www.google.de/url?sa=t&rct=j&q=multi-organ%20chip%20program%20berlin%20na&source=web&cd=2&ved=0CEsQFjAB&url=http%3A%2F%2Fwww.ama-science.org%2Fhome%2FgetFile%2FAwH1&ei=55r1T5KAEK_O4QT0qpTpBg&usq=AFQjCNFtMBBfkUBUG7vDbjObV4On9AS6nA&cad=rja [retrieved on 2012-07-05]

Beskrivelse

OPPFINNELSENS BAKGRUNN:

[0001] Miniaturiserte tredimensjonale (3D) organ- eller organoidkultursystemer er av økende akademisk og økonomisk interesse. Disse 3D kultursystemene har som mål å tillate studier av hvordan organer virker og oppfører seg under visse stimuli, så vel som å analyser virkningen av kjemiske forbindelser eller sammensetninger på spesielle organer eller organgrupper og å undersøke den farmakokinetiske adferden til slike forbindelser eller sammensetninger. Særlig når det gjelder sikkerhets analyse av kjemiske forbindelser er det nødvendig med alternativer som kan erstatte dyreforsøk og for frembringelse av data som lettere kan anvendes for effektiv og pålitelig prediksjon av sikkerheten i mennesker. Kvaliteten av et slik *in vitro* 3D kultursystem vil avhenge av dets evne til i størst mulig grad gjenspeile den fysiologiske funksjonen og miljøet til organet eller organoidet det gjelder. Dette målet kan bare oppnås dersom organene ikke anses som separate, uavhengige objekter, men dersom kompleksiteten i interaksjonen mellom forskjellige organer i en organisme etterlignes så godt som mulig. For generering av meningsfulle data er det nødvendig at kultursystemet forblir stabilt over et lengre tidsrom. De fleste kjente 3D-kultursystemene som man kjenner i dag gjenspeiler imidlertid kun én celletype eller modellerer kun en type av organ eller organoid. 3D-kultursystemer som tar i betraktning flere organer og som tillater dynamisk dyrkning av disse flere organene har kun nylig blitt beskrevet.

[0002] I WO2009/146911 A2 presenteres en organ-på-en-brikke-innretning. Denne organ-på-en-brikke-innretningen er utformet til å være selvstendig og sensor kontrollert. Innretningen muliggjør etablering eller opprettholdelse av organer eller organoider så vel som stamcellenisjer i et miniaturisert brikkeformat. Organ-på-en-brikke-innretningen kan omfatte et antall organvekstseksjoner som omfatter et organ eller organoid, et reservoar for mediumtilførsel og et reservoar for brukt medium som er funksjonelt koblet til hverandre, slik at organene eller organoidene i organvekstseksjonen kan tilføres medium fra mediumtilførselsreservoaret og at degraderingsprodukter og avfall kan fjernes via reservoaret for brukt medium. Selv om denne modellen tillater samtidig dyrking av flere enn ett organ på én brikke, tillater innretningen ikke interaksjon og kommunikasjon mellom forskjellige organer på brikken. Videre gjenspeiler denne innretningen ikke alle funksjoner som er nødvendige for å oppnå homeostase av organsystemet over et lengre tidsrom.

[0003] I WO 2012/016711 A1 presenteres et 3D cellekultursystem som omfatter en eller flere organvekstseksjoner, et selvstendig sirkulasjonssystem som er utformet for å forsyne organer eller organoider som dyrkes i organvekstseksjonene med næringsstoffer og en avskiller for ekstra-kapillar væske eller avfall for oppsamling av interstitialvæske og degraderingsprodukter fra organvekstseksjonene. Dette systemet

tillater samtidig dyrkning av flere enn ett organ og etterligner et karsystem som forsyner de forskjellige organene og binder dem sammen. Dette systemet tillater således interaksjon og kommunikasjon mellom organene eller organoidene i systemet. En annen cellekulturinnretning med lignende sammensetning beskrives i US
 5 2012/0214189 A1. Denne innretningen gjenspeiler imidlertid ikke alle funksjoner som er nødvendige for å oppnå homeostase i kultursystemet over et lengre tidsrom.

OPPSUMMERING AV OPPFINNELSEN:

[0004] Den foreliggende oppfinnelse gjelder en flerorganbrikke-innretning som
 10 etterligner de basale funksjonene i en organisme som er nødvendige for homeostase av organ og/eller organisme. Flerorganbrikke-innretningen ifølge den foreliggende oppfinnelse er utformet til å gjenspeile et selvstendig sirkulasjonssystem som etterligner blodsystemet i en høyere organisme og som forsyner et antall forskjellige
 15 organekvivalenter. Organekvivalentene er utvalgt og organisert på en måte som gjør at de basale funksjonene for næringstilførsel, fjerning av avfall og oksygentilførsel er representert og fullt funksjonelle slik at homeostasen av organekvivalentene opprettholdes over et lengre tidsrom.

[0005] Det tilveiebringes en flerorganbrikke-innretning som omfatter

- et basisskikt,
 - 20 - et organskikt som er plassert på basisskiktet,
 - et antra-skikt som er plassert på organskiktet, og
 - et aktuatoriskikt
- hvor
- basisskiktet er utformet for tilveiebringelse av et fast støttemiddel for de øvrige
 25 skiktene,
 - organskiktet er utformet til å omfatte et antall individuelle organekvivalenter, hvor hver organekvivalent omfatter en eller flere organvekstseksjoner, hvor hver av organvekstseksjonene er utformet til å omfatte et organoidhulrom som kan huse minst ett organoid av et organ og omfatter et mikro-
 30 innløp og et mikroutløp for fluidkommunikasjon mellom organoidhulrommet i organvekstseksjonen og et selvstendig sirkulasjonssystem, hvor organskiktet omfatter minst én organekvivalent som er utformet til å representere organene lunge, tynntarm, milt, bukspyttkjertel, lever, nyre og benmarg, og et selvstendig sirkulasjonssystem som er utformet til å stå i direkte fluidkommunika-
 35 sjon med organvekstseksjonene i organskiktet via mikroinnløpene og -utløpene i organvekstseksjonene,
 - antra-skiktet er utformet til å omfatte et antall hulrom og rør som er utformet til å stå i fluidkommunikasjon med utvalgte organekvivalenter eller organvekstseksjoner for å tillate fluidutbytning mellom hulrom og organvekstseksjoner, og

aktuatorskiktet er utformet til å omfatte et antall aktuatorer som er arrangert og utformet for å regulere en trykkraft som påføres en utvalgt organekvivalent, det selvstendige sirkulasjonssystemet og/eller en del derav.

[0006] Videre detaljer og foretrukne utførelser av oppfinnelsen er definert i beskrivelsen nedenfor og i kravene.

DETALJERT BESKRIVELSE AV OPPFINNELSEN

[0007] I det påfølgende beskrives den foreliggende oppfinnelse i mer detalj. Med mindre annet er angitt, har alle tekniske og vitenskapelige begreper som anvendes heri den samme betydning som de vanligvis vil oppfattes å ha av en fagperson innen det angjeldende feltet. Dersom et første skikt eller objekt er angitt å være plassert over et andre skikt eller objekt, kan det første skikt eller objekt være plassert direkte over det andre skiktet eller objektet, eller det kan foreligge et annet skikt eller objekt mellom det første og det andre skikt eller objekt.

[0008] Flerorganbrikke-innretningen ifølge oppfinnelsen er satt sammen av et antall skikt med forskjellige funksjonaliteter. Flerorganbrikken omfatter et basisskikt, et organskikt, om ønskelig et organholderskikt, et antra-skikt og et aktuatorskikt.

[0009] Basisskiktet er utformet for å tilveiebringe et fast støttemiddel for de andre skiktene, slik at flerorganbrikke-innretningen lett kan håndteres og manipuleres.

Basisskiktet er fortrinnsvis fremstilt av et gjennomsiktig materiale. Dette har den fordel av organskiktet er optisk tilgjengelig fra undersiden og tillater således mikroskopisk observasjon av organoider i organvekstseksjonen under dyrkningen, f. eks. ved tofotonmikroskopi. Siden basisskiktet er fremstilt av et gjennomsiktig materiale, er organskiktet tilgjengelig fra undersiden og tillater fluorescensratio-billedannelse for lokal interstitiell pH-måling, fosforescensquenching-mikroskopi av interstitiell pO_2 og infrarød spektroskopi for påvisning av fysiologisk stress.

[0010] Foretrukne materialer for basisskiktet omfatter glass og optisk gjennomsiktige, syntetiske polymerer, som polystyrol (PS), polykarbonat (PC), polysiloksan og/eller polydimetylsiloksan (PDMS).

[0011] For å kunne overvåke innretningens tilstand og tillate kontrollert dyrking av organoidene, kan basisskiktet omfatte en eller flere sensorer som er utformet og arrangert for måling av signaler utsendt fra og/eller for overføring av signaler til en eller flere av organekvivalentene, organvekstseksjonene og/eller det selvstendige sirkulasjonssystemet. Det anvendes sensorer som viser høy sensitivitet, slik at nøyaktige målinger muliggjøres, selv av små prøvevolumer. Basisskiktet omfatter fortrinnsvis sensorer for de viktigste parameterne for homeostase i menneskeorganismen, som levedyktigheten til organoider eller celler, temperatur, pH, fluidbalanse, trykk, gjennomstrømningsvolum, oksygentrykk eller oksygenforbruk, næringsforbruk, fluidadsorpsjon, sekresjon av tarmsaft, albuminsyntese, gallesyntese,

ureautskilling, ionebalanse, osmolalitet og elektrisk kopling. Sensorer som kan anvendes omfatter, men er ikke begrenset til, pH-sensorer, CO₂-sensorer, NO-sensorer, kjemotaksis-sensorer, cytokinsensorer, ionesensorer, trykksensorer, potensiometriske sensorer, amperometriske sensorer, gjennomstrømningssensorer, oppfyllingssensorer, impendanssensorer, elektromagnetisk felt-sensorer, akustisk overflatebølge-sensorer og metabolske sensorer. Basisskiktet omfatter fortrinnsvis i det minste følgende sett av sensorer:

- 2 pO₂-sensorer som er utformet og plassert for måling av pO₂ i fluidet i det selvstendige sirkulasjonssystemet i organskiktet, fortrinnsvis er én pO₂-sensor plassert under den arteriolære transportkanalen nær dennes opphav fra lungeekvivalenten, mens én pO₂-sensor er plassert under den venulære transportkanalen nær dennes opphav fra lungeekvivalenten,

- 4 trans-epiteliale/endoteliale elektrisk motstand (TEER)-sensorer for påvisning av lekkasje i det selvstendige sirkulasjonssystemet (dersom motstanden mellom to av TEER-sensorene er 0, er lekkasje sannsynlig), fortrinnsvis er to TEER-sensorer plassert i det selvstendige sirkulasjonssystemet, for eksempel er én TEER-sensor plassert nær opphavet arteriolære transportkanalen fra lungeekvivalenten og én TEER-sensor plassert ved enden av den arteriolære transportkanalen, lengst mulig bort fra opphavet til den arteriolære transportkanalen fra lungeekvivalenten, to TEER-sensorer er konfigurert og plassert i hud- eller tarmekvivalenten, alle sammen for å overvåke funksjonaliteten av cellulære barrierer, som epitel- eller endotel-barrierer mellom organene og blodstrømmen,

- elektriske sensorer som er koblet til biologiske nevranganglier, utformet og plassert slik at de er i kontakt med slike ganglier i organekvivalentene.

[0012] Flerorganbrikke-innretningen ifølge oppfinnelsen omfatter et organskikt som er plassert på toppen av basisskiktet. Organskiktet er utformet til å omfatte et antall enkeltvis organekvivalenter, hvor hver organekvivalent omfatter en eller flere organvekstseksjoner. Hver av organvekstseksjonene i organskiktet er utformet til å omfatte et organoidhulrom som kan huse et organoid av én spesiell organtype. Hver organvekstseksjon er utformet slik at den omfatter et mikroinnløp og et mikroutløp for fluidkommunikasjon mellom organoidhulrommet i organvekstseksjonen og det selvstendige sirkulasjonssystemet i organskiktet. Organskiktet omfatter minst én organekvivalent som er utformet til å representere organene: lunge, tynntarm, milt, bukspyttkjertel, lever, nyre henholdsvis benmarg. Organskiktet kan omfatte ytterligere organekvivalenter, for eksempel organekvivalenter for hud, testes, hjerne og/eller fettvev. Videre omfatter organskiktet et selvstendig sirkulasjonssystem som er utformet slik at det står i direkte fluidkommunikasjon med organvekstseksjonene i organskiktet via mikroinnløpene og mikroutløpene til organvekstseksjonene i organekvivalentene.

[0013] Som anvendt heri viser begrepet "organekvivalent" til alle organvekstseksjoner som omfatter organoider eller en bestemt organtype. Alle organer og systemer i en organisme, for eksempel en menneskeorganisme, er bygd opp av flere identiske, funksjonelt selvstendige strukturelle enheter, organoidenhetene. Disse organoid-
5 enhetene har svært små dimensjoner, fra flere cellelag og opp til noen få millimeter. Leverlapper, nyrenefroner, dermis og epidermis fra hud, tarmslimhinner, langerhans-
øyer i bukspyttkjertel, grå og hvit substans fra hjernebark og lillehjernen, og hvile-
induserende stamcellenisjer hos voksne er et lite utvalg av eksempler på slike humane
organoidstrukturer, alle med en fremtredende funksjonalitet og svært variabel,
10 sammensatt geometri. Grunnet en særpreget funksjonalitet, en høy grad av selv-
stendighet og multiplisiteten av slike mikroorganoider i det angjeldende organet, ser
deres reaktivitetsmønster for en forbindelse ut til å være representativ for hele organet.
Naturen skapte svært små, men sofistikerte biologiske strukturer for realisering av de
mest fremtredende funksjonene til organer og systemer. Det store antallet av disse
15 organoidstrukturene i et gitt organ er naturens verktøy for risikostyring og forhindring
av et totalt tap av funksjonalitet under delvis skade på organer. På den annen side har
dette konseptet tillatt en enkel justering av organets størrelse og fasong ut fra en gitt
arts behov - for eksempel leveren hos mus og menneske - samtidig som det anvendes
en etablert hovedplan for oppbygging av de enkelte funksjonelle organoidenhetene. En
20 enestående og fremstående mulighet for analyse av stoffer for prediksjon av
eksponering for mennesker ligger i etableringen av ekvivalenter av humane mikro-
organoider *in vitro*. I den foreliggende oppfinnelse betyr "organoider" kunstige, *de
novo*-genererte, funksjonelle celleaggregater av forskjellige celletyper *in vitro* som
viser minst én organ- eller vevsfunksjon og fortrinnsvis viser flertallet eller i det
25 vesentlige alle organ- eller vevsfunksjoner. I flerorganbrikke-innretningen ifølge den
foreliggende oppfinnelse er således en organekvivalent representert ved en eller flere
organvekstseksjoner, hvor hver organvekstseksjon omfatter et organoidhulrom som
huser ett organoid av den angjeldende organtypen. Størrelsen av en organekvivalent
kan således lett justeres ved å velge et passende antall organvekstseksjoner eller
30 organoider av den angjeldende organtypen.

[0014] Fagpersonen kjenner godt til strukturen av et organoid av et gitt organ og vet
hvordan organoidet skal fremstilles. I det påfølgende gis noen eksempler på organoider
fra spesifikke organer: alveoler danner lungeorganoider, villi danner tynntarm-
organoider, lapper danner leverorganoider, nefroner danner nyreorganoider, enheter i
35 benmarg, ben og brusk danner organoider av benmarg, appendikser danner hudenheter,
klynger danner organoider av fettvev, follikler danner testesorganoider og lillehjerne-
bark danner hjerneorganoider.

[0015] Leverorganoidet kan være en leverlapp med heksagonal form med et volum på
fra 1,2 til 2,2 mm³.

[0016] Lungeorganoidet kan være en lungealveole med kuleform og med en overflate på fra 0,15 til 0,25 mm².

[0017] Bukspyttkjertelorganoidet kan være en langerhansøy omgitt av eksokrint vev, alt organisert i en kuleform og med et volum på fra 0,2 til 0,5 mm³.

5 **[0018]** Miltorganoidet kan være hvitt og rødt pulpavev med kuleform og med et volum på fra 0,3 til 0,6 mm³.

[0019] Tynntarmorganoidet kan være et villus med søyleform og med en overflate på fra 0,2 til 0,4 mm². Nyreorganoidet kan være et nyrenefron med en kuleformet kapsel og en sylindrisk tubulus og en filtreringsoverflate på fra 6 til 7,5 mm².

10 **[0020]** Benmargorganoidet kan være en enhet med makroporøs form dannet av benmarg, ben og brusk med et volum på fra 0,006 til 0,008 mm³.

[0021] Hudorganoidet kan være et segment med heksagonal form som inneholder appendikser med en overflate på fra 1,2 til 2 mm².

15 **[0022]** Fettvevorganoidet kan være en fettcelleklynge med kuleform og et volum på fra 0,0004 til 0,0006 mm³.

[0023] Testesorganoidet kan være en testisfollikkel med kuleform og et volum på fra 0,006 til 0,008 mm³.

[0024] Hjerneorganoidet kan være en hjernekortikal søyle med sylinderform og en overflate på fra 0,02 til 0,03 mm³.

20 **[0025]** Organskiktet kan være utformet slik at:

- en organvekstseksjon i leverekvivalenten er utformet til å tilveiebringe et organoidhulrom som kan huse 5 til 15 leverorganoider, hvor hvert leverorganoid er en leverlapp, hvor organoidhulrommet fortrinnsvis er utformet til å romme 10 leverorganoider,

25 - en organvekstseksjon i lungeekvivalenten er utformet for tilveiebringelse av et organoidhulrom som kan huse 2000 til 4000 lungeorganoider, hvor hvert lungeorganoid er en lungealveole, fortrinnsvis er organoidhulrommet utformet til å romme 3000 lungeorganoider,

30 - en organvekstseksjon i bukspyttkjertelkvivalenten er utformet for tilveiebringelse av et organoidhulrom som kan huse 5 til 15 bukspyttkjertelorganoider, hvor hvert bukspyttkjertelorganoid er en langerhansøy, organoidhulrommet er fortrinnsvis utformet til å romme 10 bukspyttkjertelorganoider,

35 - en organvekstseksjon i miltekvivalenten er utformet for tilveiebringelse av et organoidhulrom som kan huse 5 til 15 miltorganoider, hvor hvert lungeorganoid er et hvitt og rødt pulpa, fortrinnsvis er organoidhulrommet utformet til å romme 10 miltorganoider,

- en organvekstseksjon i tynntarmekvivalenten er utformet for tilveiebringelse av et organoidhulrom som kan huse 40 til 80 tynntarmorganoider, hvor hvert tynntarmorganoid er et villus, fortrinnsvis er organoidhulrommet utformet til å romme 60 tynntarmorganoider,

- en organvekstseksjon i nyreekvivalenten er utformet for tilveiebringelse av et organoidhulrom som kan huse 10 til 30 nyreorganoider, hvor hvert nyreorganoid er et nefron, fortrinnsvis er organoidhulrommet utformet til å romme 20 nyreorganoider, og

- en organvekstseksjon i benmargekvivalenten er utformet for tilveiebringelse av et organoidhulrom som kan huse 1000 til 2000 benmargorganoider, hvor hvert benmargorganoid er en enhet dannet av benmarg, ben og brus, fortrinnsvis er organoidhulrommet utformet til å romme 1400 benmargorganoider.

[0026] I tillegg kan organskiktet være utformet slik at:

- en organvekstseksjon i hudequivivalenten er utformet for tilveiebringelse av et organoidhulrom som kan huse 10 til 20 hudorganoider, hvor hvert hudorganoid er en hudappendiks, fortrinnsvis er organoidhulrommet utformet til å romme 15 hudorganoider,

- en organvekstseksjon i fettvevekvivalenten er utformet for tilveiebringelse av et organoidhulrom som kan huse 200000 til 300000 fettvevorganoider, hvor hvert fettvevorganoid er en fettcelleklynge, fortrinnsvis er organoidhulrommet utformet til å romme 240000 fettvevorganoider,

- en organvekstseksjon i testesekvivalenten er utformet for tilveiebringelse av et organoidhulrom som kan huse 10 til 20 testesorganoider, hvor hvert testesorganoid er en testesfollikkel, fortrinnsvis er organoidhulrommet utformet til å romme 15 testesorganoider, og

- en organvekstseksjon i hjerneekvivalenten er utformet for tilveiebringelse av et organoidhulrom som kan huse 100 til 300 hjerneorganoider, hvor hvert hjerneorganoid er en kortikal søyle, fortrinnsvis er organoidhulrommet utformet til å romme 200 hjerneorganoider.

[0027] Hver av organekvivalentene kan være konfigurert til å huse et antall organoider som er proporsjonalt med antall organoider som i gjennomsnitt foreligger i det tilsvarende organet i en pattedyrorganisme, fortrinnsvis et menneske. For å representere en organisme er det fordelaktig å velge størrelsen av alle organekvivalentene i flerorganbrikke-innretningen ifølge oppfinnelsen slik at de gjenspeiler den relative proporsjonaliteten i organstørrelse under fysiologiske betingelser i organismen. Fortrinnsvis er alle organekvivalenter i flerorganbrikke-innretningen redusert i størrelse med den samme på forhånd bestemte proporsjonalitetsfaktoren. Denne proporsjonalitetsfaktoren kan variere avhengig av den påtenkte størrelsen av flerorganbrikke-innretningen, en foretrukket proporsjonalitetsfaktor er 0,00001 (1/100000). Dersom en menneskeorganisme skal representeres, er flerorganbrikke-innretningen fortrinnsvis utformet til å omfatte:

1 leverorganoid,

300 lungeorganoider,

1 bukspyttkjertelorganoid,

1 miltorganoid,
 6 tynntarmorganoider,
 2 nyreorganoider,
 140 benmargorganoider, og om ønskelig

5 1 eller 2 hudorganoider,
 24000 fettvevorganoider,
 1 eller 2 testesorganoider,
 20 hjerneorganoider,
 eller et multiplum av dette.

10 **[0028]** I en spesielt foretrukket utførelse er flerorganbrikke-innretningen fortrinnsvis utformet til å omfatte:

10 leverorganoider,
 3000 lungeorganoider,
 10 bukspyttkjertelorganoider,

15 10 miltorganoider,
 60 tynntarmorganoider,
 20 nyreorganoider,
 1400 benmargorganoider, og om ønskelig

15 hudorganoider,
 20 240000 fettvevorganoider,
 15 testesorganoider,
 200 hjerneorganoider,
 eller et multiplum av dette.

[0029] En organvekstseksjon omfatter fortrinnsvis videre en eller flere stamcellenisjer.

25 For tilveiebringelse av et system som kan drives under homeostasebetingelser over et lengre tidsrom er det fordelaktig å tilveiebringe en cellekilde som kan lette celle-omsetningen i et organoid. Hvert organ har en viss omsetningstid, i løpet av hvilken cellene i organet byttes ut med nye celler. Denne celleomsetningen i et organ sikrer at cellene i et organ er levedyktige og fullt ut funksjonelle. Denne omsetningen kan
 30 etterlignes ved å innføre en stamcellenisje for en, noen av eller alle organekvivalenter i flerorganbrikke-innretningen. Disse stamcellenisjene kan være en del av én, noen eller alle av organvekstseksjonene i en organekvivalent.

[0030] Strukturen av og fremstillingsmåten for slike organvekstseksjoner som omfatter organhulrom og stamcellenisjer har allerede blitt beskrevet i WO

35 2012/016711 A1 og WO 2009/146911 A2, hvis beskrivelser inkorporeres heri ved referanse.

[0031] Organskiktet kan være fremstilt av et egnet materiale. Foretrukne materialer omfatter SiO₂, glass og syntetiske polymerer. Foretrukne syntetiske polymerer omfatter polystyrol (PS), polykarbonat (PC), polyamid (PA), polyimid (PI),

polyetereterketon (PEEK), polyfenylensulfid (PPSE), epoksidharpiks (EP), umettet polyester (UP)5-fenolharpiks (PF), polysiloksan, f. eks. polydimetylsiloksan (PDMS), melaminharpiks (MF), cyanateter (CA), polytetrafluoretylen (PTFE) og blandinger av disse. Spesielt foretrukne syntetiske polymerer er optisk gjennomsiktige og omfatter f. eks. polystyrol (PS), polykarbonat (PC) og polysiloksan, f. eks. polydimetylsiloksan (PDMS). Et spesielt foretrukket materiale omfatter PDMS.

[0032] Organskiktet omfatter et selvstendig sirkulasjonssystem. Det selvregulerte sirkulasjonssystemet er utformet til å etterligne karsystemet i en organisme og forsyner således alle organekvivalenter i flerorganbrikke-innretningen ifølge oppfinnelsen med næringsstoffer og O₂ og tillater interaksjoner og kommunikasjon mellom organekvivalenter. Nærværet av dette selvstendige sirkulasjonssystemet er avgjørende for homeostase av hele flerorganbrikke-innretningen. Begrepet "selvstendig" viser til det faktum at et fluid kan sirkuleres i sirkulasjonssystemet og at det fortrinnsvis ikke er noen fluidforbindelse for kontinuerlig tilførsel av fluid, f. eks. medium, blod eller en blodequivivalent, fra et ytre reservoar og inn i sirkulasjonssystemet. I denne sammenheng betyr "ytre" at reservoaret ikke er en integrert del av sirkulasjonssystemet eller flerorganbrikke-innretningen, og f. eks. ikke er koblet via en slange til sirkulasjonssystemet. Dersom forbindelser, f. eks. næringsstoffer og/eller fluider, må etterfylles under inkubasjonen, foretrekkes det at slike næringsstoffer eller fluider tilføres diskontinuerlig via en injeksjonsåpning, som fortrinnsvis er plassert i en arteriolær eller venulær transportkanal i sirkulasjonssystemet eller som er plassert i antra-skiktet.

[0033] Det selvstendige sirkulasjonssystemet er utformet til å stå i direkte fluidkommunikasjon med organvektseksjonene i organekvivalentene i organskiktet via mikroinnløpene og -utløpene i organvektseksjonene. Strukturen av og fremstillingsmåten for et slik selvstendig sirkulasjonssystem har allerede blitt beskrevet i WO 2012/016711 A1, hvis beskrivelse inkorporeres heri ved referanse. Den indre overflaten av det selvstendige sirkulasjonssystemet kan være kledd med endotelceller og om ønskelig glatte muskelceller.

[0034] Det selvstendige sirkulasjonssystemet omfatter:

- en arteriolær transportkanal som direkte kobler mikroutløpene i organvektseksjonene i lungeequivivalenten med mikroinnløpene i organvektseksjonene i organskiktet, slik at fluid med høy pO₂ transporteres til organvektseksjonene, og
- en venulær transportkanal som direkte kobler mikroutløpene i organvektseksjonene til mikroinnløpene i organvektseksjonene i lungeequivivalenten, slik at fluid med lav pO₂ transporteres fra organvektseksjonene til lungeequivivalenten.

[0035] Det selvstendige sirkulasjonssystemet kan være fylt med et fluid som kan transportere næringsstoffer og O₂ til organekvivalentene. Fluidet er fortrinnsvis blod eller en blodequivivalent.

[0036] Fluidet i det selvstendige sirkulasjonssystemet sirkuleres på en styrt måte ved den koordinerte virkningen av aktuatorer i aktuatorskiktet i flerorganbrikke-innretningen. Ved at de gjør dette, er det mulig å etterligne ikke bare et adekvat trykk i sirkulasjonssystemet som tilsvarer trykket i karsystemet i en organisme, men også å

5 etterligne hjerteslag. Det selvstendige sirkulasjonssystemet i flerorganbrikke-innretningen ifølge oppfinnelsen er således egnet for tilveiebringelse av skjærkrefter og et mikromiljø som tilsvarer situasjonen som forefinnes under fysiologiske betingelser. [0037] Det selvstendige sirkulasjonssystemet kan være utformet slik at mikroutløpene i organvekstseksjonene i tynntarm-, milt- og bukspyttkjertelekvivalenter er sammen-

10 koblet slik at de er i direkte fluidkommunikasjon med hverandre og med ytterligere mikroinnløp i organvekstseksjonene i leverekvivalenten, slik at det muliggjør fluidkommunikasjon mellom milt-, bukspyttkjertel-, tynntarm- og leverekvivalenten på en slik måte at fluidkommunikasjon fra milt, bukspyttkjertel og tynntarm mot den venulære transportkanalen i det selvstendige sirkulasjonssystemet kun kan skje via

15 passasje gjennom leverekvivalenten. Denne arkitekturen gjør det mulig å etterligne de basale funksjonene til fordøyelsessystemet i en høyere organisme, for eksempel et menneske. Fordelen med en slik arkitektur er at flerorganbrikke-innretningen kan dyrkes over et lengre tidsrom ved å forsyne tynntarmekvivalenten med næringsmidler fra et reservoar som er plassert i antra-skiktet. Organekvivalentene i flerorganbrikke-

20 innretningen ifølge oppfinnelsen vil da forsynes med næringsstoffer som har passert et fordøyelsessystem. Næringsmidlene tilføres følgelig i en form og på en måte som er mer sammenlignbar med den fysiologiske tilstanden i en organisme. Det er ikke lenger behov for et ytre mediumreservoar som kontinuerlig fores inn i sirkulasjonssystemet for levering til organekvivalentene.

25 [0038] Det selvstendige sirkulasjonssystemet og organekvivalentene er fortrinnsvis utformet slik at den arteriolære transportkanalen med opphav i lungeekvivalenten i strømningsretningen har bifurkasjoner i hvilke arteriolære kanaler forgrenes for tilførsel til organekvivalentene. Fluidet som passerer gjennom en gitt organekvivalent kanaliseres tilbake til den venulære transportkanalen via venulære kanaler som

30 forgrener seg fra den venulære transportkanalen i tilsvarende bifurkasjoner. Det selvstendige sirkulasjonssystemet og organekvivalentene er fortrinnsvis utformet slik at den arteriolære transportkanalen med opphav i lungeekvivalenten i gjennomstrømningsretningen omfatter:

- en første bifurkasjon i hvilken en første arteriolær kanal forgrener seg for levering til

35 tynntarm-, milt- og bukspyttkjertelekvivalenten,

- en andre bifurkasjon i hvilken en andre arteriolær kanal forgrener seg for levering til leverekvivalenten,
- en tredje bifurkasjon i hvilken en tredje arteriolær kanal forgrener seg for levering til nyreekvivalenten,

- en fjerde bifurkasjon i hvilken en fjerde arteriolær kanal forgrener seg for levering til nyreekvivalenten,

- en femte bifurkasjon i hvilken en femte arteriolær kanal forgrener seg for levering til benmargen,

5 - om ønskelig en sjette bifurkasjon i hvilken en sjette arteriolær kanal forgrener seg for levering til en hudequivivalent,

- om ønskelig en sjuende bifurkasjon i hvilken en sjuende arteriolær kanal forgrener seg for levering til en fettvekevivalent,

10 - om ønskelig en åttende bifurkasjon i hvilken en åttende arteriolær kanal forgrener seg for tilførsel til en testesequivivalent, og

- om ønskelig en niende bifurkasjon i hvilken en niende arteriolær kanal forgrener seg for levering til en hjerneequivivalent.

[0039] Det selvstendige sirkulasjonssystemet er utformet slik at diameteren av den arteriolære transportkanalen avtar jevnt i strømningsretningen, slik at summen av tverrsnittsflatene av alle arterioletransportkanalene, innbefattet alle bifurkasjoner, forblir konstant i en gitt avstand fra lungeequivivalenten, og hvori i den venulære transportkanalen denne reduksjonen av diameteren konstant reverseres i strømningsretningen, slik at summen av tverrsnittsflatene for alle venulære transportkanalene, innbefattet alle bifurkasjoner, i en gitt avstand fra lungeequivivalenten forblir konstant.

20 **[0040]** Organskiktet kan være utformet slik at organoidhulrommene i organvekstseksjonene er åpne på den siden som vender bort fra basisskiktet. Dette gjør det mulig å tilsette organoidene eller forløpercellene til de angjeldende organoidhulrommene før flerorganbrikke-innretningen settes fullstendig sammen. I dette tilfelle omfatter flerorganbrikke-innretningen videre et ellers valgfritt organholdeskikt. Organholdeskiktet er plassert mellom organskiktet og antra-skiktet. Organholdeskiktet er utformet slik at det forsegler og /eller stabiliserer organskiktet på en slik måte at kommunikasjonen med antra-skiktet opprettholdes for utvalgte organequivivalenter. Organholdeskiktet kan foreligge som et skikt med tykkelse 50 til 500 μm , fortrinnsvis en tykkelse på 100 til 300 μm , mer foretrukket en tykkelse på 200 μm . Organholdeskiktet kan være fremstilt av et materiale som omfatter eller består av en syntetisk polymer, f. eks. polystyrol (PS), polykarbonat (PC), polysiloksan og/eller polydimetylsiloksan (PDMS). Materialet omfatter eller består fortrinnsvis av polykarbonat. Særlig i områder hvor organholdeskiktet dekker en organequivivalent som har ekskretorisk funksjon og/eller som produserer en omfattende mengde av interstitialvæske, som nyre, lever, milt og tynntarm, er organholdeskiktet utformet slik at det tillater fluidkommunikasjon mellom organskiktet og antra-skiktet. Denne fluidkommunikasjonen kan oppnås ved for eksempel å tilveiebringe porer i organholdeskiktet, fortrinnsvis ved å tilveiebringe porer med en gjennomsnittsdiameter på 5 til 7 μm . Alternativt eller i tillegg kan tykkelsen av organholdeskiktet i et område som tillater fluidkommunikasjon mellom

organskiktet og organholdeskiktet reduseres til en gjennomsnittlig tykkelse på 5 til 15 μm , fortrinnsvis 10 μm .

[0041] Flerorganbrikke-innretningen ifølge oppfinnelsen omfatter et antra-skikt som er plassert over organskiktet. Antra-skiktet er utformet til å omfatte et antall hulrom og

rør som er utformet til å stå i fluidkommunikasjon med utvalgte organekvivalenter eller organvekstseksjoner, slik at utveksling av fluider mellom hulrommene i antra-skiktet og organvekstseksjonene i organskiktet muliggjøres. En rekke organer har

ekskretoriske funksjoner og/eller produserer betydelige mengder av interstitialvæske som må fjernes dersom man ønsker dyrkning eller inkubering over et lengre tidsrom. Særlig siden fluidet i det selvstendige sirkulasjonssystemet sirkulerer konstant uten

utskiftning eller erstatning, er det avgjørende at degraderingsprodukter fjernes fra systemet. Nærmere bestemt må urin som dannes i nyreekvivalenten og feces som leveres av tynntarmekvivalenten fjernes fra systemet for at flerorganbrikke-innretningen skal kunne være i drift over et lengre tidsrom under homeostase-

betingelser. Siden medium ikke føres kontinuerlig inn i systemet, er det nødvendig med et reservoar for tilførsel av næringsstoffer til tynntarmekvivalenten. Næringsstoff-

reservoaret er fortrinnsvis ikke plassert i selve organskiktet, men i antra-skiktet. Dette tillater diskontinuerlig oppfylling av næringsstoffreservoaret under driften av flerorganbrikke-innretningen uten direkte interaksjon med organskiktet.

[0042] Antra-skiktet kan være utformet slik at det omfatter:
et hulrom som er plassert over tynntarmekvivalenten og som står i fluidkommunikasjon med tynntarmekvivalenten og et næringsstoffreservoar, slik at tynntarmekvivalenten kan tilføres næringsstoffer fra næringsstoffreservoaret,
et hulrom som er plassert over tynntarmen og som står i fluidkommunikasjon med tynntarmekvivalenten og et feces-reservoar, slik at materiale som utskilles fra tynntarmekvivalenten kan transporteres til feces-reservoaret,
et hulrom som er plassert over leverekvivalenten og som står i fluidkommunikasjon med leverekvivalenten og hulrommet som er plassert over tynntarmekvivalenten, slik at materiale som utskilles fra leverekvivalenten kan transporteres til hulrommet som er plassert over tynntarmen, og

et hulrom som er plassert over nyreekvivalenten og som står i fluidkommunikasjon med nyreekvivalenten og et urinreservoar, slik at urinreservoaret mottar materiale som skilles ut fra nyreekvivalenten.

[0043] Næringsstoffreservoaret, feces-reservoaret og urinreservoaret er integrerte deler av antra-skiktet.

[0044] Antra-skiktet kan videre omfatte en åpning som tillater tilførsel av kjemiske forbindelser, for eksempel analyseforbindelser, til fluidet i det selvstendige sirkulasjonssystemet og uttak av prøver av fluidet i det selvstendige sirkulasjonssystemet.

[0045] Flerorganbrikke-innretningen ifølge oppfinnelsen omfatter et aktuator-skikt. Aktuator-skiktet er utformet til å omfatte et antall aktuatorer som er plassert og utformet slik at de regulerer en trykkraft som påføres en valgt organekvivalent, det selvstendige sirkulasjonssystemet og/eller deler av disse. For å drive en organisme under

5 homeostasebetingelser er det nødvendig å sikre kontrollert bevegelse og tilførsel av kraft inne i systemet. Åpenbart må blodet i karsystemet beveges for å sikre korrekt funksjon. Imidlertid er også en peristaltisk bevegelse av tarmen nødvendig, så vel som kompresjon og dekompresjon av lungen for å muliggjøre en luftstrøm. I flerorganbrikke-innretningen ifølge den foreliggende oppfinnelsen muliggjøres denne

10 bevegelsen eller tilførselen av kraft via aktuatorene i aktuator-skiktet. Utformingen og plasseringen av aktuatorelementer i aktuator-skiktet avhenger av totalarkitekturen til flerorganbrikke-innretningen, nærmere bestemt plasseringen av organekvivalenter i organskiktet. Aktuatorene kan foreligge som lufttrykkbaserte aktører som er utformet slik at de utøver trykkraft på en organekvivalent eller det selvstendige sirkulasjonssystemet eller en del av disse. Disse aktuatorene kan kontrolleres av en ytre innretning

15 som kan være programmerbar.

[0046] Aktuator-skiktet omfatter fortrinnsvis:

en eller flere aktuatorer som virker på det selvstendige sirkulasjonssystemet, slik at de muliggjør en styrt fluidbevegelse som etterligner hjerteslag,

20 en eller flere aktuatorer som virker på antra-skiktet, slik at de muliggjør en styrt bevegelse som etterligner peristaltiske tarmbevegelser,

en eller flere aktuatorer som virker på lungeekvivalenten og som fører til en luftstrøm som etterligner åndning,

25 en eller flere aktuatorer som virker på benmargekvivalenten og muliggjør en regulert kompresjon, slik at benkompresjon etterlignes,

en eller flere aktuatorer som virker på den arteriolære transportkanalen i det selvstendige sirkulasjonssystemet, slik at arteriolekonstriksjon etterlignes,

en eller flere aktuatorer som virker på leverekvivalenten og muliggjør en styrt fluidbevegelse, slik at galle fjernes fra leverekvivalenten, og

30 en eller flere aktuatorer som virker på antra-skiktet og tillater en styrt fluidbevegelse, slik at urin fjernes fra nyreekvivalenten.

[0047] I en foretrukket utførelse av flerorganbrikke-innretningen ifølge oppfinnelsen omfatter eller består organskiktet av polydimetylsiloksan (PDMS), organholdeskiktet omfatter eller består av polykarbonat, antra-skiktet omfatter eller består av PDMS

35 og/eller aktuator-skiktet omfatter eller består av polykarbonat.

[0048] Den foreliggende oppfinnelse gjelder flerorganbrikke-innretningen som er definert ovenfor og i kravene, uten organoider, celler og fluid. Den foreliggende oppfinnelse gjelder også flerorganbrikke-innretningen som er definert ovenfor, hvor flerorganbrikke-innretningen omfatter de angjeldende organoider, celler og fluider.

[0049] Flerorganbrikken ifølge den foreliggende oppfinnelse særpreges ved muligheten for forlenget drift under homeostasebetingelser og likheten med en fysiologisk organisme. Flerorganbrikken kan benyttes i forskjellige sammenhenger avhengig av innholdet og arkitekturen av organekvivalentene som foreligger i innretningen. I tillegg
 5 til anvendelser innen systemisk sikkerhetsanalyse, immunologiske modeller, infeksjonsmodeller og/eller onkologiske modeller, gis følgende foretrukne anvendelser av flerorganbrikke-innretningen ifølge oppfinnelsen:

Tabell 1: Foretrukne anvendelser av flerorganbrikke-innretningen ifølge oppfinnelsen

Organsystemer	Anvendelse av flerorganbrikke-innretningen for modellering av (ikke begrensede)
Sirkulasjons-systemet:	- blodkarsystem som kan reprodusere det strukturelle og hemodynamiske mikromiljø i <i>in vivo</i> -vaskulatur, hematopoese, benmarg
	- Lymfesystem som representerer aspekter ved sirkulasjonssystemet og immunsystemet
	- Modeller for arytmi, inotropi, kronotropi og spesielle egenskaper for kardiomyocytter i AV- og SV-knuter.
	_ Integreerte systemer som omfatter kransårer og oksygengradienter over hjertevev
	_ Mikrosystemer som kan modellere sykdomstilstander som lang QT-tid-syndrom, kardiomyopati
Det endokrine system:	- Etterligning av hypotalamus-hypofyse-endokrinorgan-akser (f. eks. binyre, skjoldbruskkjertel, biskjoldbruskkjertel, gonade, adipocytter)
	- Langerhansøyer og/eller bestanddeler av dem (beta-celler, alfa-celler)
	- Sykdommer som omfatter feilregulert hormonfrigjøring eller endokrinopatier
	- Individuell og sammenkoblet patogenese, behandling av og komplikasjoner ved type 1 og type 2 diabetes
Mage-tarmsystemet:	- Spyttkjertel
	- Tarm, innbefattet interaksjonen med mikrobiota
	- Sykdommer forbundet med leversteatose, levertoksisitet, inflammatorisk tarmsykdom, dysmotilitet i spiserør og tarm,

Organsystemer	Anvendelse av flerorganbrikke-innretningen for modellering av (ikke begrensede)
	pankreatitt
Immunsystemet:	<ul style="list-style-type: none"> - Det medfødte og det adaptive immunsystem, immunsystemet hos barn og voksne, kjønns spesifikk immunrespons, milt - Sykdomstilstander som betennelse, komplementaktivering, dendrittcelleaktivering, autoimmunitet, allergi, hypersensitivitet, infeksjonssykdom
Hudsystemet:	<ul style="list-style-type: none"> - Hud og beslektet mukosalt plateepitel som etterligner funksjonene til en barriere, et immunorgan (f. eks. allergisk reaksjon), et termostatisk reguleringsorgan, et sanseorgan (f. eks. berøring, temperatur, smerte, kløe) og et sekresjonsorgan (f. eks. talg, antimikrobielle peptider), forhornede og ikke-forhornede munnslimhinner - Vev som inneholder epidermale og dermale vev med integrerte melanocytter, immunceller, nerveender og andre relevante celletyper - Vev som inneholder vaskulatur, hårfollikler, svettekjertler og andre relevante strukturer under organnivå - Analyse av sårheling i hud, irritasjon, allergisk reaksjon, virkning av vaksine/adjuvans - Modeller for hudsykdommer (f. eks. psoriasis, fibrose)
Muskel-skjelettsystemet:	<ul style="list-style-type: none"> - homeostase i ledd og ben, ryggrad, muskel og nevromuskulær, utvikling og regenerasjon av tenner - intra-membranøst ben, vaskularisert ben, muskel (gjengivelse av dynamisk arbeidsbyrde, muskeltyper (hjertemuskel sammenlignet med skjelettmuskel), nevromuskulære innervasjoner), endokondralt ben, brusk og bindevev, som sener og ligamenter - Sykdommer forbundet med muskeldystrofier eller -sykdommer, nevromuskulære forstyrrelser, osteoartritt, revmatoid artritt, osteoporose
Nervesystemet:	<ul style="list-style-type: none"> - Nevron-glia-mikromiljø, synapsekoblinger, blod-hjerne-barriere eller nevrovaskulær enhet, korteks-arkitektur, øye og okulære vev - Muliggjøre en vurdering av avvikende kretsaktivering for

Organsystemer	Anvendelse av flerorganbrikke-innretningen for modellering av (ikke begrensende)
	modellering av anfall, evaluering av hypoksiske virkninger på betennelse i hjernevev
	- Sykdommer forbundet med nevrodegenerasjon, nerveutviklingsforstyrrelser, anfall, læring og hukommelse, avhengighet
Reproduksjons-systemet:	- Vaginal-ektocervikal ekvivalent, placenta (permeabilitet, transport og metabolisme av medikamenter), spermatogenese, steroidogenese, brystvev/brystkjertel og komplisert hormonell regulering
	- Infertilitetssykdommer
Respirasjons-systemet:	- Etterligning av luftveireaktivitet, gassutveksling i et ikke-lekk system, lungemikrosystem med trakeal, bronkial og mukocilliær fenotype
	- Sykdommer forbundet med pulmonal hypertensjon, cystisk fibrose, bronkiospasje, astma
	- Muliggjøre evaluering av eksponering overfor respiratoriske patogener, inhalering av røyk eller inhalering av toksiske forbindelser

[0050] I det påfølgende forklares oppfinnelsen i mer detalj ved hjelp av et eksempel.

FIGURER

5 **[0051]**

Figur 1 viser en skjematisk oversikt over en utførelse av flerorganbrikke-innretningen ifølge oppfinnelsen med hele dens skiktstruktur.

Figur 2 viser skjematisk aktuator-skiktet i utførelsen i Figur 1 sett ovenfra.

Figur 3 viser skjematisk antra-skiktet i utførelsen i Figur 1 sett ovenfra.

10 Figur 4 viser skjematisk organholdes-skiktet i utførelsen i Figur 1 sett ovenfra.

Figur 5 viser skjematisk organskiktet i utførelsen i Figur 1 sett ovenfra.

Figur 6 viser skjematisk basisskiktet i utførelsen i Figur 1 sett ovenfra.

EKSEMPEL:

15 **[0052]** Som vist i Figur 1 omfatter flerorganbrikke-innretningen 1 et basisskikt 3, et organskikt 6, et organholdes-skikt 5, et antra-skikt 4 og et aktuator-skikt 2.

[0053] Som vist i Figur 6 er basisskiktet 3 utformet slik at det tilveiebringer et fast støttemiddel for de andre skiktene. Basisskiktet 3 er fremstilt av glass eller en gjennom-siktig syntetisk polymer, f. eks. polystyrol (PS), polykarbonat (PC), polysiloksan og/eller polydimetylsiloksan (PDMS). Basisskiktet 3 omfatter også et antall sensorer 32 og 33 som er utformet og plassert slik at de overvåker og kontrollerer systemet. Noen av disse sensorene 32 er utformet for tilførsel av elektriske stimuli til organ-ekvivalenter i organskiktet, andre sensorer 33 er utformet for måling av parametere i systemet for sikring av korrekt funksjon. Basisskiktet 3 omfatter porter fra hvilke data erholdt fra sensorene kan ekstraheres og anvendes for andre formål, f. eks. for regulering av systemet.

[0054] Organskiktet 6 er vist i Figur 5. Organskiktet 6 er plassert på oversiden av basisskiktet 3, er fremstilt av PDMS og er utformet til å omfatte et antall individuelle organekvivalenter, hvor hver organekvivalent omfatter en eller flere organvekstseksjoner, og hvor hver organvekstseksjon er utformet til å omfatte et organoidhulrom for husing av minst ett organoid fra et gitt organ. Organskiktet 5 omfatter en lungeekvivalent 22, en tynntarmekvivalent 21, en miltekvivalent 23, en bukspyttkjertel-ekvivalent 24, en leverekvivalent 25, en nyreekvivalent 26, en benmargekvivalent 27, en fettvevekvivalent 28, en hjerneekvivalent 29, en testesekvivalent 30 og en hud-ekvivalent 31. Hver organvekstseksjon omfatter et mikroinnløp og et mikroutløp for fluidkommunikasjon mellom organoidhulrommet i organvekstseksjonen og et selvstendig sirkulasjonssystem 34. Det selvstendige sirkulasjonssystemet 34 er utformet til å stå i direkte fluidkommunikasjon med organvekstseksjonene i organskiktet 6 via mikroinnløpene og -utløpene i organvekstseksjonene. Det selvstendige sirkulasjonssystemet 34 omfatter en arteriolær transportkanal som direkte sammenkobler mikroutløpene fra organvekstseksjonene i lungeekvivalenten 22 med mikroinnløpene til alle andre organvekstseksjoner i organskiktet 6 for å muliggjøre transport av fluid med høy pO_2 til organvekstseksjonene, og en venulær transportkanal som direkte sammenkobler mikroutløpene fra organvekstseksjonene med mikroinnløpene til organvekstseksjonene i lungeekvivalenten 22 for å tillate transport av fluid med lav pO_2 fra organvekstseksjonene til lungeekvivalenten 22. Det selvstendige sirkulasjonssystemet 34 er konfigurert slik at mikroutløpene fra organvekstseksjonene for tynntarm-, milt- og bukspyttkjertelekvivalentene 21, 23, 24 er koblet slik at de står i direkte fluidkommunikasjon med hverandre og med andre mikroinnløp til organvekstseksjonene i leverekvivalenten 25, slik at fluidkommunikasjon mellom milt-, bukspyttkjertel-, tynntarm- og leverekvivalenten 23, 24, 21, 25 muliggjøres på en slik måte at fluidkommunikasjon fra milt-, bukspyttkjertel- og tynntarmekvivalenten 23, 24, 21 mot den venulære transportkanalen i det selvstendige sirkulasjonssystemet kun kan foregå ved passasje gjennom leverekvivalenten 25. Organekvivalentene og det

selvstendige sirkulasjonssystemet 34 er utformet slik at den arteriolære transportkanalen med opphav i lungeekvivalenten 22 i strømningsretningen har:

- en første bifurkasjon i hvilken en første arteriolær kanal forgrener seg for levering til tynntarm-, milt- og bukspyttkjertelekvivalenten 21, 23 og 24,

5 - en andre bifurkasjon i hvilken en andre arteriolær kanal forgrener seg for levering til leverekvivalenten 25,

- en tredje bifurkasjon i hvilken en tredje arteriolær kanal forgrener seg for levering til nyreekvivalenten 26,

10 - en fjerde bifurkasjon i hvilken en fjerde arteriolær kanal forgrener seg for levering til benmargekvivalenten 27,

- om ønskelig en femte bifurkasjon i hvilken en femte arteriolær kanal forgrener seg for levering til hudequivivalenten 31,

- en sjette bifurkasjon i hvilken en sjette arteriolær kanal forgrener seg for levering til fettvevekvivalenten 28,

15 - en sjuende bifurkasjon i hvilken en sjuende arteriolær kanal forgrener seg for tilførsel til testesekvivalenten 30, og

- en åttende bifurkasjon i hvilken en åttende arteriolær kanal forgrener seg for levering til hjerneekvivalenten 29.

[0055] Diameteren av den arteriolære transportkanalen reduseres kontant i

20 strømningsretningen (fra lungeekvivalenten 22 mot de andre organekvivalentene), slik at summen av tverrsnittsflatene til alle de arteriolære transportkanalene, innbefattet alle bifurkasjoner i en gitt avstand fra lungeekvivalenten 22 forblir konstant, og hvor i den venulære transportkanalen denne reduksjonen i diameter konstant reverseres i strømningsretningen (fra de andre organekvivalentene mot lungeekvivalenten 22), slik

25 at summen av tverrsnittsflatene for alle venulære transportkanaler, innbefattet alle bifurkasjoner i en gitt avstand fra lungeekvivalenten, forblir konstant.

[0056] Organekvivalentene er alle utformet til å huse et antall organoider som er

proporsjonalt med antall organoider som i gjennomsnitt foreligger i det tilsvarende

organet i en pattedyrsorganisme, fortrinnsvis et menneske, hvor alle organekvivalenter

30 i flerorganbrikke-innretningen er redusert i størrelse med den samme på forhånd bestemte faktoren, f. eks. med faktoren 0,00001 (1/100000).

[0057] Organskiktet 6 er utformet slik at:

- organvekstseksjonen i leverekvivalenten 25 er utformet til å tilveiebringe et organoidhulrom som kan huse 5 til 15 leverorganoider, hvor hvert leverorganoid er en lever-

35 lapp, organoidhulrommet er fortrinnsvis utformet til å romme 10 leverorganoider,

- organvekstseksjonen i lungeekvivalenten 22 er utformet for tilveiebringelse av et organoidhulrom som kan huse 2000 til 4000 lungeorganoider, hvor hvert lunge-

organoid er en lungealveole, fortrinnsvis er organoidhulrommet utformet til å romme

3000 lungeorganoider,

- organvekstseksjonen i bukspyttkjertelekvivalenten 24 er utformet for tilveiebringelse av et organoidhulrom som kan huse 5 til 15 bukspyttkjertelorganoider, hvor hvert bukspyttkjertelorganoid er en langerhansøy, organoidhulrommet er fortrinnsvis utformet til å romme 10 bukspyttkjertelorganoider,
- 5 - organvekstseksjonen i miltekvivalenten 23 er utformet for tilveiebringelse av et organoidhulrom som kan huse 5 til 15 miltorganoider, hvor hvert lungeorganoid er et hvitt og rødt pulpa, fortrinnsvis er organoidhulrommet utformet til å romme 10 miltorganoider,
- organvekstseksjonen i tynntarmekvivalenten 21 er utformet for tilveiebringelse av et
10 organoidhulrom som kan huse 40 til 80 tynntarmorganoider, hvor hvert tynntarmorganoid er et villus, fortrinnsvis er organoidhulrommet utformet til å romme 60 tynntarmorganoider,
- organvekstseksjonen i nyreekvivalenten 26 er utformet for tilveiebringelse av et organoidhulrom som kan huse 10 til 30 nyreorganoider, hvor hvert nyreorganoid er et
15 nefron, fortrinnsvis er organoidhulrommet utformet til å romme 20 nyreorganoider,
- organvekstseksjonen i benmargekvivalenten 27 er utformet for tilveiebringelse av et organoidhulrom som kan huse 1000 til 2000 benmargorganoider, hvor hvert benmargorganoid er en enhet dannet av benmarg, ben og brusk, fortrinnsvis er organoidhulrommet utformet til å romme 1400 benmargorganoider,
- 20 - organvekstseksjonen i hudekvivalenten 31 er utformet for tilveiebringelse av et organoidhulrom som kan huse 10 til 15 hudorganoider, hvor hvert hudorganoid er en hudappendiks, fortrinnsvis er organoidhulrommet utformet til å romme 15 hudorganoider,
- organvekstseksjonen i fettvevekvivalenten 28 er utformet for tilveiebringelse av et
25 organoidhulrom som kan huse 200000 til 300000 fettvevorganoider, hvor hvert fettvevorganoid er en fettcelleklynge, fortrinnsvis er organoidhulrommet utformet til å romme 240000 fettvevorganoider,
- organvekstseksjonen i testesekvivalenten 30 er utformet for tilveiebringelse av et organoidhulrom som kan huse 10 til 20 testesorganoider, hvor hvert testesorganoid er
30 en testesfollikkel, fortrinnsvis er organoidhulrommet utformet til å romme 15 testesorganoider, og
- organvekstseksjonen i hjerneekvivalenten 29 er utformet for tilveiebringelse av et organoidhulrom som kan huse 150 til 250 hjerneorganoider, hvor hvert hjerneorganoid er en cerebral kortikal søyle, fortrinnsvis er organoidhulrommet utformet til å romme
35 200 hjerneorganoider.

[0058] I den påfølgende Tabell 2 gis parametere for et organskikt 6 fremstilt av et PDMS-skikt med høyde 3 mm.

Tabell 2:

Organoid	lengde x bredde x høyde (mm)	Volum (mm ³)	Reduksjon av tverrsnittsflaten til sirkulasjonssystemet ved en bifurkasjon (%)	Tverrsnittsflate av kanal (mm ²)	Tverrsnittsflate av gren (mm ²)
alveole (lunge)	15x9x2	270	100	3,14	
langerhansøyer (bukspyttkjertel)	1x1x1	1	17,61	2,59	0,55
hvitt og rødt pulpa (milt)	1x1x1	1			
villus (tarm)	9x2x1,5	27			
lapp (lever)	10x1,5x 1,5	22,5	9,47	2,29	0,30
nefron (nyre)	12x2x2	48	18,13	1,72	0,57
enhet (benmarg) (benmarg: 5mm + ben+brusk: 1,5mm = 6,5mm)	6,5x2x1, 5	19,5	4,06	1,59	0,13
appendikser (hud)	2x9x4	72	5,79	1,41	0,18
klynge (fettvev)	4x17x1, 5	102	5,53	1,24	0,17
follikkel (testes)	1x1x1,5	1,5	1,87	1,18	0,06
hjernebark (hjerne)	5x2x1,5	15	11,46	0,82	0,36
sirkulasjonssystem ved shunt:			24,91	0,78	

5 **[0059]** Organholdeskiktet 5 er plassert mellom organskiktet 6 og antra-skiktet 4, se Figur 4. Organholdeskiktet er utformet til å forsegle og/eller stabilisere organskiktet 6 på en slik måte at fluidkommunikasjonen med antra-skiktet 4 opprettholdes for utvalgte organekvivalenter. Organholdeskiktet 5 foreligger som et skikt med tykkelse 200 µm. Organholdeskiktet er fremstilt av et materiale som omfatter eller består av polykarbonat (PC). I områder hvor organholdeskiktet 5 dekker en av organekviva-

lentene 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31 er organholdeskiktet 5 utformet til å tillate fluidkommunikasjon mellom organskiktet 6 og antra-skiktet 4. I områder hvor organholdeskiktet 5 dekker en organekvivalent som har ekskretorisk funksjon og/eller som produserer en betydelig mengde av interstitialvæske, som nyre 26, lever 25, milt 23 og tynntarm 21, kan nærmere bestemt denne fluidkommunikasjonen oppnås ved f. eks. å tilveiebringe porer i organholdeskiktet 5, fortrinnsvis ved tilveiebringelse av porer med en gjennomsnittsdiameter på 5 til 7 μm . Alternativt eller i tillegg kan tykkelsen av organholdeskiktet 5 reduseres til en gjennomsnittlig tykkelse på 5 til 15 μm , fortrinnsvis til 10 μm , i et område som tillater fluidkommunikasjon mellom organskiktet 6 og antra-skiktet 4.

[0060] Antra-skiktet 4 vises i Figur 3 og er utformet til å omfatte et antall hulrom og rør som er utformet til å stå i fluidkommunikasjon med utvalgte organekvivalenter eller organvekstseksjoner i organskiktet 6, slik at utveksling av fluider mellom hulrom og organvekstseksjoner muliggjøres. Antra-skiktet 4 omfatter eller består av PDMS.

Antra-skiktet 4 er utformet til å omfatte:

et hulrom som er plassert over tynntarmekvivalenten 21 og som står i fluidkommunikasjon med tynntarmekvivalenten 21 og et næringsstoffreservoar 18, slik at tynntarmekvivalenten 21 kan tilføres næringsstoffer fra næringsstoffreservoaret 18,

et hulrom som er plassert over tynntarmekvivalenten 21 og som står i fluidkommunikasjon med tynntarmekvivalenten 21 og et feces-reservoar 19, slik at materiale som utskilles fra tynntarmekvivalenten 21 kan transporteres til feces-reservoaret 19,

et hulrom som er plassert over leverekvivalenten 25 og som står i fluidkommunikasjon med leverekvivalenten 25 og hulrommet som er plassert over tynntarmekvivalenten 21, slik at materiale som utskilles fra leverekvivalenten 25 kan transporteres til hulrommet

et hulrom som er plassert over tynntarmekvivalenten 21, og

et hulrom som er plassert over nyreekvivalenten 26 og som står i fluidkommunikasjon med nyreekvivalenten 26 og et urinreservoar 20, slik at urinreservoaret 20 mottar materiale som skilles ut fra nyreekvivalenten 26. Næringsstoffreservoaret 18, feces-reservoaret 19 og urinreservoaret 20 er integrerte deler av antra-skiktet 4 og er fortrinnsvis utformet slik at de er tilgjengelige fra utsiden.

[0061] Aktuatorskiktet 2 er utformet til å omfatte et antall aktuatorer som er utformet og plassert slik at de regulerer en trykkraft som kan påføres utvalgte organekvivalenter, det selvstendige sirkulasjonssystemet og/eller deler av disse, se Figur 2. Aktuatorskiktet er fremstilt av polykarbonat.

[0062] Aktuatorskiktet 2 omfatter:

3 trykkbaserte aktuatorer 10 som virker på det selvstendige sirkulasjonssystemet 34 og tillater styrt fluidbevegelse for å etterligne hjerteslag,

3 peristaltisk baserte aktuatorer 11 som virker på antra-skiktet 4 på en måte som tillater styrt bevegelse for etterligging av peristaltisk tarmbevegelse,

en aktuator 12 som virker på lungeekvivalenten 22 og medfører en luftstrøm, for å etterligne åndning av luft,

en aktuator 17 som virker på benmargekvivalenten 27 og tillater en regulert kompresjon, for etterligning av benkompresjon,

5 8 aktuatorer 14 som virker på den arteriolære transportkanalen i det selvstendige sirkulasjonssystemet 34 for å etterligne arteriolekonstriksjon,

1 aktuator 13 som virker på leverekvivalenten 25 og gir en styrt fluidbevegelse for fjerning av galle fra leverekvivalenten 25,

10 1 aktuator 13 som virker på nyreekvivalenten 26 og gir en styrt fluidbevegelse for fjerning av urin fra nyreekvivalenten 26 inn i nyreservoaret 20, og

1 aktuator 13 som virker på miltekvivalenten 23.

[0063] Videre omfatter aktuatorskiktet en åpning 16 for tilgang til næringsstoffreservoaret 18, en åpning 16 for tilgang til feces-reservoaret, en åpning 16 for tilgang til urinreservoaret 20 og en åpning 16 for tilgang til den venulære
15 transportkanalen i det selvstendige sirkulasjonssystemet 34.

LISTE OVER REFERANSETALL

[0064]

	1	flerorganbrikke-innretning
	2	aktuatorskikt
5	3	basisskikt
	4	antra-skikt
	5	organholdeskikt
	6	organskikt
	10	trykkbasert aktuator (hjerte)
10	11	peristaltisk basert aktuator
	12	luftstrømaktuator
	13	aktuatorer
	14	aktuator for arteriolekonstriksjon
	16	åpning
15	17	benkompresjonsaktuator
	18	næringsstoffreservoar
	19	feces-reservoar
	20	urinreservoar
	21	tynntarmekvivalent
20	22	lungeekvivalent
	23	miltekvivalent
	24	bukspyttkjertelekvivalent
	25	leverekvivalent
	26	nyreekvivalent
25	27	benmargekvivalent
	28	fettvevekvivalent
	29	hjerneekvivalent
	30	testesekvivalent
	31	hudekvivalent
30	32	elektrisk sensor
	33	sensor
	34	selvstendig sirkulasjonssystem

P a t e n t k r a v

1. Flerorganbrikke-innretning omfattende

- et basisskikt,

- 5 - et organskikt som er plassert på basisskiktet,
- et antra-skikt som er plassert på organskiktet, og
- et aktuatorskikt,

hvor

- basisskiktet er utformet til å tilveiebringe et fast støttemiddel for de andre skiktene,

- 10 - organskiktet er utformet til å omfatte

et antall enkeltvise organekvivalenter, hvor hver organekvivalent omfatter en eller flere organvekstseksjoner, hvor hver organvekstseksjon er utformet til å omfatte et organoidhulrom for husing av minst ett organoid fra et organ og for å omfatte et mikroinnløp og et mikroutløp for fluidkommunikasjon mellom organoidhulrommet i organvekst-

- 15 seksjonen og et selvstendig sirkulasjonssystem, hvor organskiktet omfatter minst én organekvivalent som er utformet til å representere organene lunge, tynntarm, milt, bukspyttkjertel, lever, nyre og benmarg, og

et selvstendig sirkulasjonssystem som er utformet til å stå i direkte fluidkommunikasjon med organvekstseksjonene i organskiktet via mikroinnløpene og -utløpene i

- 20 organvekstseksjonene,

- antra-skiktet er utformet til å omfatte et antall hulrom og rør som er plassert slik at de er i fluidkommunikasjon med utvalgte organekvivalenter eller organvekstseksjoner, slik at utveksling av fluider mellom hulrom og organvekstseksjoner muliggjøres, og

- aktuatorskiktet er utformet til å omfatte et antall aktuatorer som er plassert og
25 utformet slik at de regulerer en trykkraft som kan påføres en utvalgt organekvivalent, det selvstendige sirkulasjonssystemet og/eller deler av disse.

30 2. Flerorganbrikke-innretning ifølge krav 1, hvor basisskiktet er fremstilt av et gjennomsiktig materiale, basisskiktet er fortrinnsvis fremstilt av et materiale som omfatter eller består av glass eller en gjennomsiktig syntetisk polymer.

3. Flerorganbrikke-innretning ifølge krav 1 eller 2, hvor basisskiktet omfatter en eller flere sensorer som er utformet til å måle signaler som sendes ut fra og/eller sende signaler til en eller flere av organekvivalentene, organvekstseksjonene og/eller fra det
35 selvstendige sirkulasjonssystemet.

4. Flerorganbrikke-innretning ifølge et av de foregående krav, hvor det selvstendige sirkulasjonssystemet omfatter en arteriolær transportkanal som direkte kobler mikroutløpene fra organvekstseksjonene i lungeekvivalenten til mikroinnløpene i alle

organvekstseksjonene i organskiktet og tillater transport av fluid med høy pO_2 til organvekstseksjoner, og

en venulær transportkanal som direkte kobler mikroutløpene fra organvekstseksjonene til mikroinnløpene til organvekstseksjonene i lungeekvivalenten og tillater transport av fluid med lav pO_2 fra organvekstseksjonene til lungeekvivalenten.

5. Flerorganbrikke-innretning ifølge krav 4, hvor det selvstendige sirkulasjonssystemet er utformet slik at mikroutløpene i organvekstseksjonene i tynntarm-, milt- og bukspyttkjertelekvivalentene er koblet sammen slik at de står i direkte fluidkommunikasjon med hverandre og med ytterligere mikroinnløp i organvekstseksjonene i leverekvivalenten, slik at fluidkommunikasjon mellom milt-, bukspyttkjertel-, tynntarm- og leverekvivalenten tillates på en slik måte at fluidkommunikasjon fra milt, bukspyttkjertel og tynntarm mot den venulære transportkanalen i det selvstendige sirkulasjonssystemet kun kan foregå ved passasje gjennom leverekvivalenten.

6. Flerorganbrikke-innretning ifølge et av de foregående krav, hvor organskiktet omfatter ytterligere organekvivalenter, organskiktet omfatter fortrinnsvis organekvivalenter av hud, testes, hjerne og/eller fettvev.

7. Flerorganbrikke-innretning ifølge et av de foregående krav, videre omfattende et organholdeskikt som er plassert mellom organskiktet og antra-skiktet, hvor organholdeskiktet er utformet slik at det forseglar og/eller stabiliserer organskiktet på en slik måte at fluidkommunikasjon med antra-skiktet opprettholdes for utvalgte organekvivalenter.

8. Flerorganbrikke-innretning ifølge et av de foregående krav, hvor antra-skiktet er utformet til å omfatte:
et hulrom som er plassert over tynntarmekvivalenten og som står i fluidkommunikasjon med tynntarmekvivalenten og et næringsstoffreservoar, slik at tynntarmekvivalenten kan tilføres næringsstoffer fra næringsstoffreservoaret,
et hulrom som er plassert over tynntarmekvivalenten og som står i fluidkommunikasjon med tynntarmekvivalenten og et feces-reservoar, slik at materiale som utskilles fra tynntarmekvivalenten kan transporteres til feces-reservoaret,
et hulrom som er plassert over leverekvivalenten og som står i fluidkommunikasjon med leverekvivalenten og hulrommet som er plassert over tynntarmekvivalenten, slik at materiale som utskilles fra leverekvivalenten kan transporteres til hulrommet som er plassert over tynntarmen, og

et hulrom som er plassert over nyreekvivalenten og som står i fluidkommunikasjon med nyreekvivalenten og et urinreservoar, slik at urinreservoaret mottar materiale som skilles ut fra nyreekvivalenten.

- 5 8. Flerorganbrikke-innretning ifølge et av de foregående krav, hvor aktuator-skiktet omfatter:
- en eller flere aktuatorer som virker på det selvstendige sirkulasjonssystemet og muliggjør en styrt fluidbevegelse som etterligner hjerteslag,
 - en eller flere aktuatorer som virker på antra-skiktet og muliggjør en styrt bevegelse
 - 10 som etterligner peristaltiske tarmbevegelser,
 - en eller flere aktuatorer som virker på lungeekvivalenten og som fører til en luftstrøm som etterligner åndning,
 - en eller flere aktuatorer som virker på benmargekvivalenten og muliggjør en regulert kompresjon, slik at benkompresjon etterlignes,
 - 15 en eller flere aktuatorer som virker på den arteriolære transportkanalen i det selvstendige sirkulasjonssystemet og etterligner arteriolekonstriksjon,
 - en eller flere aktuatorer som virker på leverekvivalenten og muliggjør en styrt fluidbevegelse for fjerning av galle fra leverekvivalenten, og
 - en eller flere aktuatorer som virker på antra-skiktet og tillater en styrt fluidbevegelse
 - 20 for fjerning av urin fra nyreekvivalenten.

10. Flerorganbrikke ifølge et av de foregående krav, hvor organskiktet er utformet slik at:

- en organvekstseksjon i leverekvivalenten er utformet for tilveiebringelse av et
- 25 organoidhulrom som kan huse 5 til 15 leverorganoider, hvor hvert leverorganoid er en leverlapp, organoidhulrommet er fortrinnsvis utformet til å romme 10 leverorganoider,
- en organvekstseksjon i lungeekvivalenten er utformet for tilveiebringelse av et organoidhulrom som kan huse 2000 til 4000 lungeorganoider, hvor hvert lungeorganoid er en lungealveole, fortrinnsvis er organoidhulrommet utformet til å romme
- 30 3000 lungeorganoider,
- en organvekstseksjon i bukspyttkjertelekvivalenten er utformet for tilveiebringelse av et organoidhulrom som kan huse 5 til 15 bukspyttkjertelorganoider, hvor hvert bukspyttkjertelorganoid er en langerhansøy, organoidhulrommet er fortrinnsvis utformet til å romme 10 bukspyttkjertelorganoider,
- 35 - en organvekstseksjon i miltekvivalenten er utformet for tilveiebringelse av et organoidhulrom som kan huse 5 til 15 miltorganoider, hvor hvert lungeorganoid er et hvitt og rødt pulpa, fortrinnsvis er organoidhulrommet utformet til å romme 10 miltorganoider,

- en organvekstseksjon i tynntarmekvivalenten er utformet for tilveiebringelse av et organoidhulrom som kan huse 40 til 80 tynntarmorganoider, hvor hvert tynntarmorganoid er et villus, fortrinnsvis er organoidhulrommet utformet til å romme 60 tynntarmorganoider,

- 5 - en organvekstseksjon i nyreekvivalenten er utformet for tilveiebringelse av et organoidhulrom som kan huse 10 til 30 nyreorganoider, hvor hvert nyreorganoid er et nefron, fortrinnsvis er organoidhulrommet utformet til å romme 20 nyreorganoider, og
- en organvekstseksjon i benmargekvivalenten er utformet for tilveiebringelse av et organoidhulrom som kan huse 1000 til 2000 benmargorganoider, hvor hvert benmargorganoid er en enhet dannet av benmarg, ben og brusk, fortrinnsvis er organoidhulrommet utformet til å romme 1400 benmargorganoider.
- 10

11. Flerorganbrikke-innretning ifølge et av de foregående krav, hvor organskiktet er utformet slik at

- 15 - en organvekstseksjon i hudequivivalenten er utformet for tilveiebringelse av et organoidhulrom som kan huse 10 til 15 hudorganoider, hvor hvert hudorganoid er en hudappendiks, fortrinnsvis er organoidhulrommet utformet til å romme 15 hudorganoider,
- en organvekstseksjon i fettvevekvivalenten er utformet for tilveiebringelse av et organoidhulrom som kan huse 200000 til 300000 fettvevorganoider, hvor hvert fettvevorganoid er en fettcelleklynge, fortrinnsvis er organoidhulrommet utformet til å romme 240000 fettvevorganoider,
- 20 - en organvekstseksjon i testesekvivalenten er utformet for tilveiebringelse av et organoidhulrom som kan huse 10 til 20 testesorganoider, hvor hvert testesorganoid er en testesfollikkel, fortrinnsvis er organoidhulrommet utformet til å romme 15 testesorganoider, og
- 25 - en organvekstseksjon i hjerneekvivalenten er utformet for tilveiebringelse av et organoidhulrom som kan huse 100 til 300 hjerneorganoider, hvor hvert hjerneorganoid er en kortikal søyle, fortrinnsvis er organoidhulrommet utformet til å romme 200 hjerneorganoider.
- 30

12. Flerorganbrikke-innretning ifølge et av de foregående krav, hvor organekvivalentene og det selvstendige sirkulasjonssystemet er konfigurert slik at den arteriolære transportkanalen med opphav i lungeekvivalenten i strømningsretningen har:

35

- en første bifurkasjon i hvilken en første arteriolær kanal forgrener seg for levering til tynntarm-, milt- og bukspyttkjertelekvivalenten,
- en andre bifurkasjon i hvilken en andre arteriolær kanal forgrener seg for levering til leverequivivalenten,

- en tredje bifurkasjon i hvilken en tredje arteriolær kanal forgrener seg for levering til nyreekvivalenten,
- en fjerde bifurkasjon i hvilken en fjerde arteriolær kanal forgrener seg for levering til benmargen,
- 5 - om ønskelig en femte bifurkasjon i hvilken en femte arteriolær kanal forgrener seg for levering til en hudequivivalent,
- om ønskelig en sjette bifurkasjon i hvilken en sjette arteriolær kanal forgrener seg for levering til en fettvevekvivalent,
- om ønskelig en sjuende bifurkasjon i hvilken en sjuende arteriolær kanal forgrener
- 10 seg for tilførsel til en testesekvivalent, og
- om ønskelig en åttende bifurkasjon i hvilken en åttende arteriolær kanal forgrener seg for levering til en hjerneequivivalent.

13. Flerorganbrikke-innretning ifølge et kravene 4 til 13, hvor diameteren av den arteriolære transportkanalen i strømningsretningen reduseres konstant slik at summen

15 av tverrsnittsflatene for alle arteriolære transportkanaler innbefattet alle bifurkasjoner i en gitt avstand fra lungeequivivalenten forblir konstant, og hvori i den venulære transportkanalen denne reduksjonen i diameter konstant reverseres i strømningsretningen slik at summen av tverrsnittsflatene for alle venulære transportkanaler

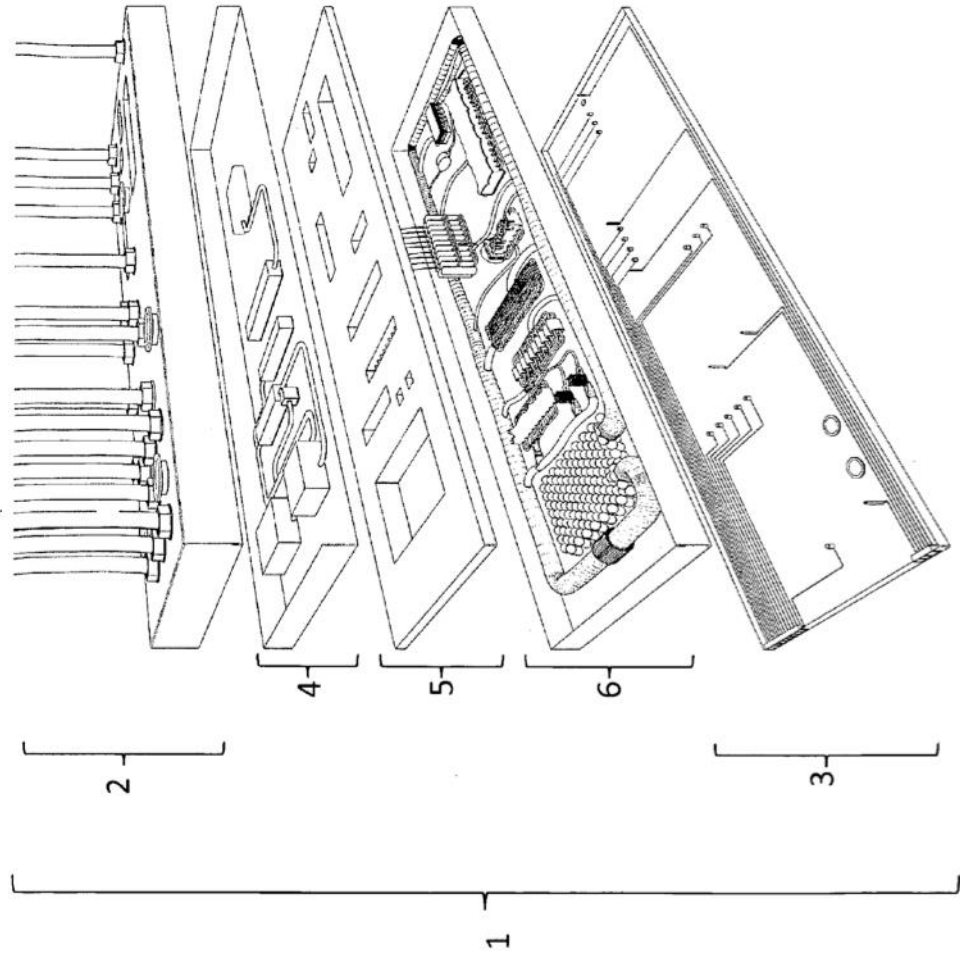
20 innbefattet alle bifurkasjoner i en gitt avstand fra lungeequivivalenten forblir konstant.

14. Flerorganbrikke-innretning ifølge et av de foregående krav, hvor basisskiktet omfatter eller består av glass, organskiktet omfatter eller består av polydimetylsiloksan (PDMS), organholdeskiktet omfatter eller består av polykarbonat, antra-skiktet

25 omfatter eller består av PDMS og/eller aktuatorskiktet omfatter eller består av polykarbonat.

15. Flerorganbrikke-innretning ifølge et av de foregående krav, hvor hver organequivivalent er utformet til å huse et antall organoider som er proporsjonalt med

30 antall organoider som i gjennomsnitt foreligger i de tilsvarende organene i en pattedyrsorganisme, fortrinnsvis et menneske, hvor alle organequivivalenter i flerorganbrikke-innretningen er redusert i størrelse med den samme på forhånd bestemte faktor, f. eks. faktoren 0,00001 (1/100000).



Figur 1

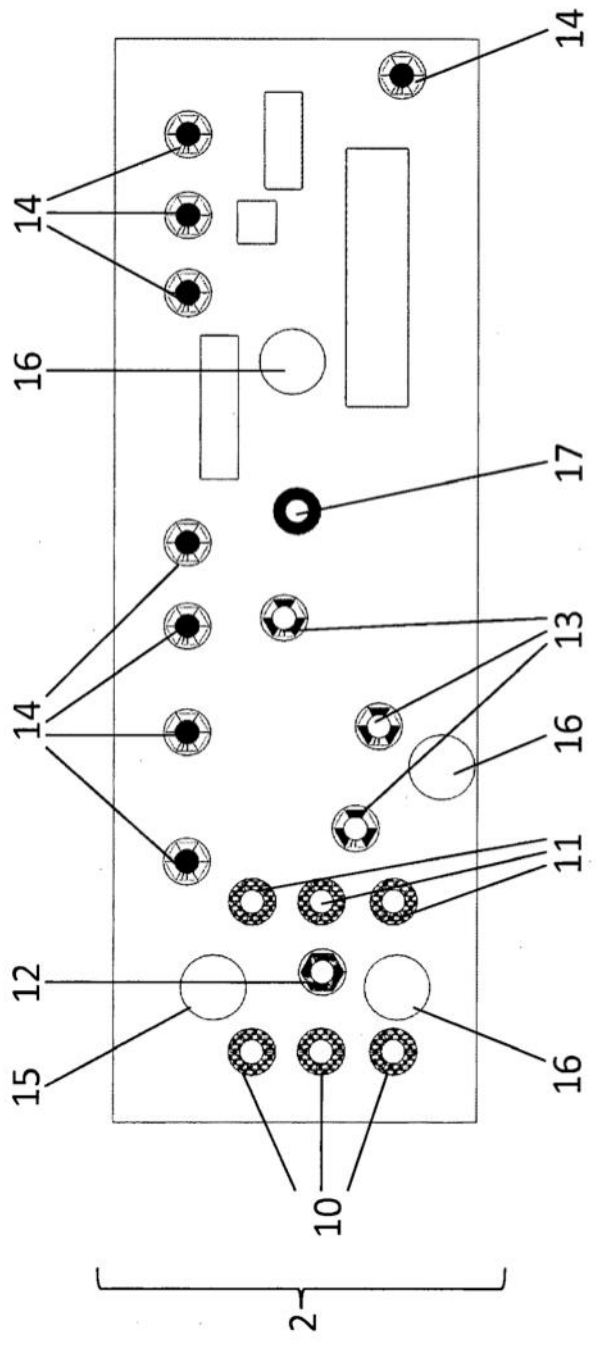
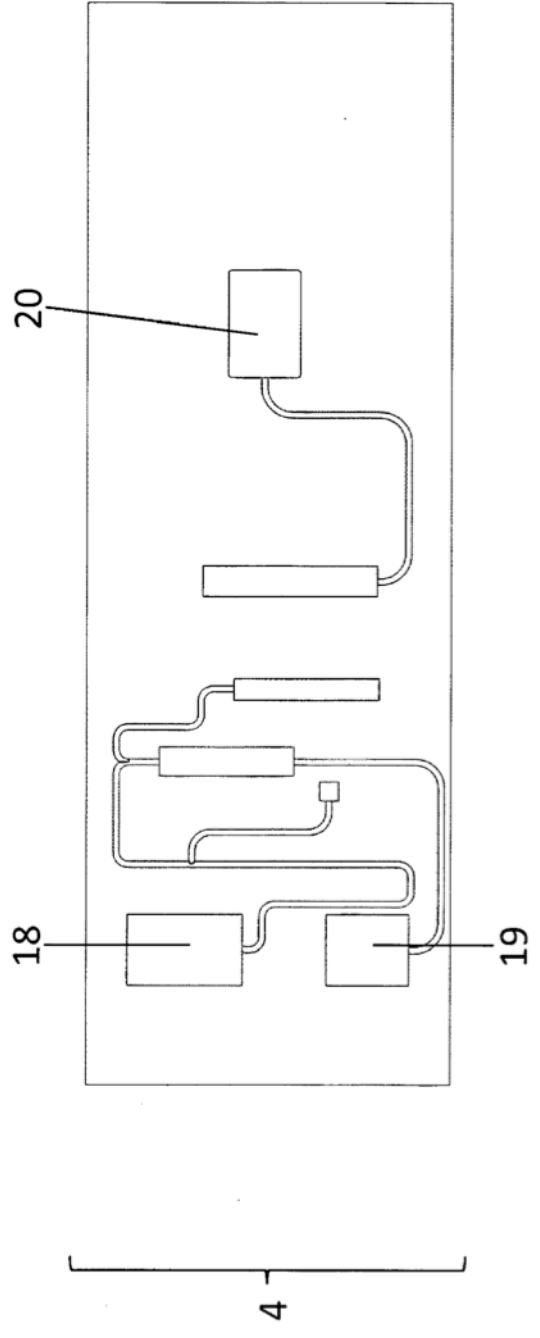
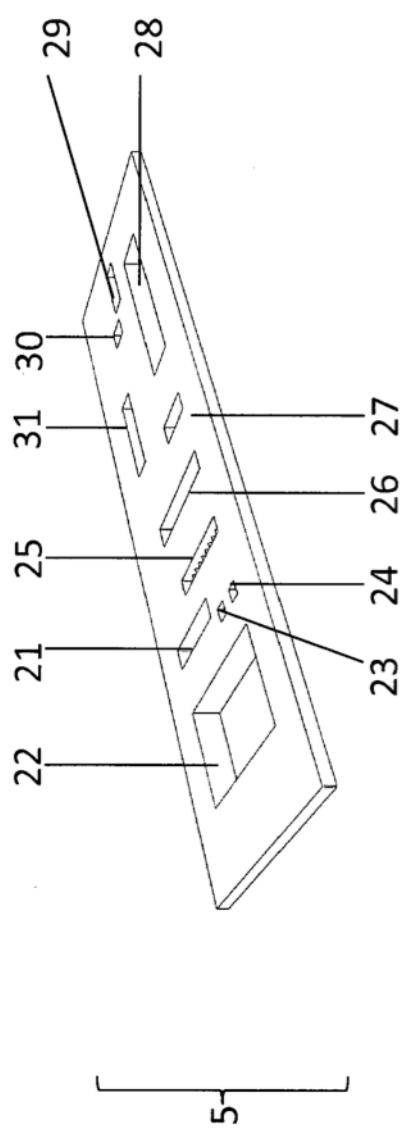


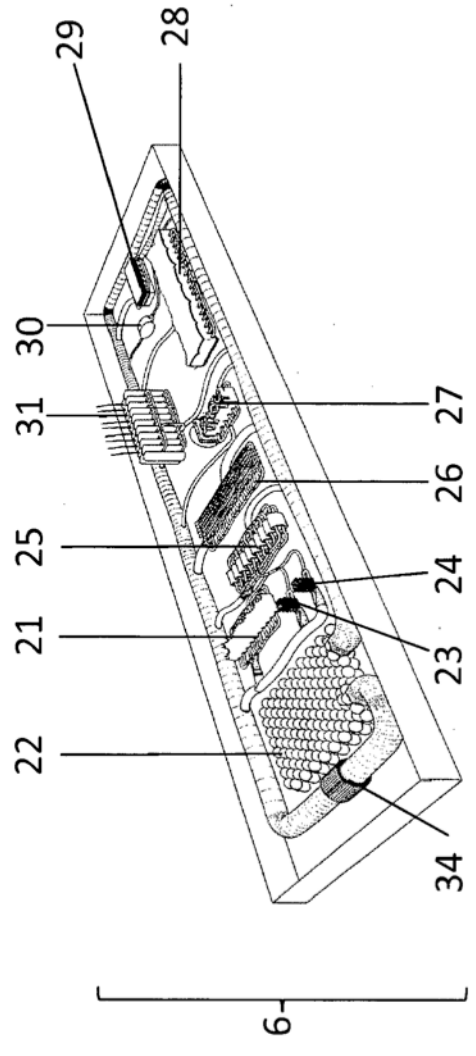
Figure 2



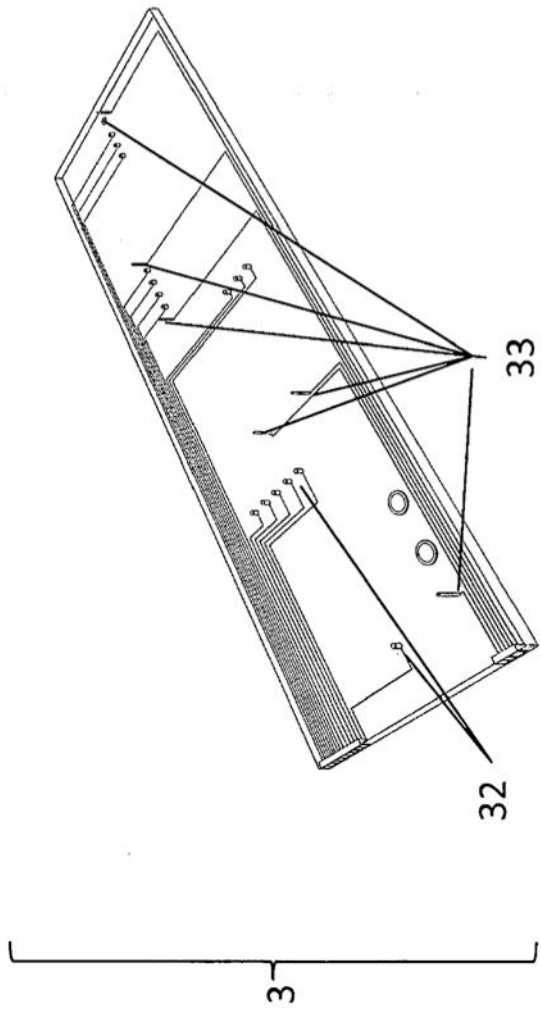
Figur 3



Figur 4



Figur 5



Figur 6